

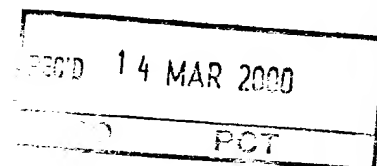
4
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP 77/9747

Bescheinigung



Die AnalytiCon AG Biotechnologie Pharmazie in Berlin/Deutschland hat eine
Gebrauchsmusteranmeldung unter der Bezeichnung

"Vorrichtung zur parallelen flüssigchromatographischen Tren-
nung von Stoffgemischen"

am 14. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
B 01 D und G 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Dezember 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Ackrke

Aktenzeichen: 299 10 725.6

GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG
PATENTANWÄLTE

European Patent Attorneys
Berlin - München

GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG Lützowplatz 11-13, 10785 Berlin

Klaus W. Gulde, Dipl.-Chem.
Jürgen D. Hengelhaupt, Dipl.-Ing.
Dr. Marlene K. Ziebig, Dipl.-Chem.
Dieter A. Dimper, Dipl.-Ing.

Lützowplatz 11-13
D-10785 Berlin

Tel.: 030/264 13 30

Fax: 030/264 18 38

e-mail: PatentAttorneys.GHZ@t-online.de

Unser Zeich./our reference
GM25399DE-Gu
Datum/date
Berlin, 14.06.1999

AnalytiCon AG
Biotechnologie Pharmazie
Tegeler Weg 33

10589 Berlin

Vorrichtung zur parallelen flüssigchromatographischen
Trennung von Stoffgemischen

5

Vorrichtung zur parallelen flüssigchromatographischen
Trennung von Stoffgemischen

10

Beschreibung

15

20

Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur flüssigchromatographischen Trennung von Stoffgemischen unter Druck gemäß dem Oberbegriff des Anspruches 1.

30

Die Auftrennung von aus organischen Bestandteilen bestehenden Stoffgemischen wird durch die Hochdruckflüssigchromatographie dominiert. Die Gründe sind im wesentlichen in der Anwendungsbreite und Universalität sowie der Robustheit und Anwenderfreundlichkeit der Methode zu sehen. Mittels der Hochdruckflüssigchromatographie ist es möglich praktisch jedes organische Substanzgemisch aufzutrennen und zu detektieren. Neben der Analyse von Einzelproben, bei der die Trennparameter optimal und entsprechend variierbar sein sollen, müssen mit zunehmender Tendenz in vielen Bereichen große Probenserien unter exakt den gleichen Bedingungen analysiert oder aufgereinigt werden.

35

So ist es bekannterweise möglich, über serielle Analysen oder Aufreinigung von Proben Probenserien nacheinander zu bearbeiten. Dieses Vorgehen jedoch ist sehr zeitaufwendig und führt zu langen Zeiträumen zwischen der Prozessierung der ersten und der letzten Probe. Nachteiligerweise kann bei der Durchführung der flüssigchromatographischen Trennungen über längere Zeiträume die Konstanz der Bedingungen nicht garantiert werden, da sich unter anderem Proben, Säulenmaterialien und Lösungsmittel verändern können. Der parallele Einsatz vieler Hochdruckflüssigchromatographieanlagen scheidet in der Regel aus ökonomischen Gründen aus.

Es sind präparative Hochdruckchromatographieanlagen bekannt, bei denen eine größere Anzahl von flüssigchromatographischen Trennlinien parallel verlaufend zu einer Anlage zusammengefaßt sind. Jede Trennlinie enthält eine Trennsäule. Die Probenaufgabe erfolgt praktisch gleichzeitig mittels eines multiparallelen Probenaufgabesystemes. Die Detektion erfolgt mittels eines Multikanaldetektors und die Auswertung mit einer multiparallelen Auswerteinheit. Aufgrund der parallelen Anordnung von Trennlinien können mit dieser Vorrichtung pro Zeiteinheit bedeutend mehr Proben analysiert werden. In der gleichen Zeit, in der eine herkömmliche Hochdruckflüssigchromatographieanlage nur eine Probe auftrennt, kann diese Vorrichtung bedeutend mehr Proben auftrennen. Allerdings schließt sich hier ein relativ zeitaufwendiger Prozeß der Aufreinigung der aufgetrennten Proben an.

Um den Zeitaufwand bei der Trennung, Analyse und Aufreinigung von komplexen Substanzgemischen mittels der Hochdruckflüssigkeitschromatographie zu senken, ist

eine Vorrichtung bekannt geworden, bei der eine Trennsäule mit einer Festphasenextraktionseinheit verknüpft ist. Die Kombination einer Trennsäule mit einer Festphasenextraktionseinheit macht es möglich, Eluate auf den Fraktioniersäulen der Festphasenextraktionseinheit zu adsorbieren und nach Bedarf durch Wahl einer entsprechenden fluiden Phase alle oder Teile der Eluate wieder zu entfernen und einem Fraktionssammler zuzuführen. Allerdings ist die parallele gleichzeitige Bearbeitung mehrerer Proben, die komplexe Stoffgemische enthalten, nicht möglich.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur parallelen flüssigchromatographischen Trennung, Analyse und Aufreinigung unter Druck anzubieten, mit denen eine parallele Auftrennung und Detektion von mindestens mehreren Proben, die komplexe Stoffgemische enthalten, möglich ist, wobei die Vorrichtung eine kompakte, kostensparende Konstruktion aufweisen soll.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit dem kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1.

Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

Die Erfindung weist verschiedene Vorteile auf. So können mehrere Proben parallel getrennt, analysiert und aufgereinigt werden. In der gleichen Zeit, in der eine herkömmliche parallele Hochdruckflüssigchromatographieanlage nur Proben auftrennt ohne sie gleichzeitig effektiv aufzureinigen, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung praktisch in der gleichen Zeit die gleiche Zahl komplexer Stoffgemische

auftrennen, analysieren und aufreinigen. Vorteilhafterweise ist bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung jede Trennungslinie einschließlich der Trennsäulen physikalisch von der anderen getrennt, so daß eine Vermischung der Proben nicht stattfinden kann. Für den Betrieb mit Minderdruckgradient werden selbst bei einem Parallelbetrieb von wesentlich mehr als fünf Trennsäulen nur eine Pumpe oder für den Hochdruckgradienten maximal zwei Pumpen und für das Betreiben der Festphasenextraktionseinheit ebenfalls nur zwei Pumpen benötigt. Dies spart Raum und Kosten. Eine solche parallel betriebene Chromatographie-vorrichtung kann günstigerweise mit einem einzelnen oder mehreren Multikanaldetektoren, bei denen beispielsweise parallel UV-Absorptionsspektren von einer großen Zahl von Chromatographiekanälen (Trennungslinien) unabhängig voneinander aufgenommen und ausgewertet werden können, anstelle von vielen einzelnen Detektoren ausgestattet werden. Schließlich sind die Chromatogramme der einzelnen Trennungslinien durch den Einbau einer kalibrierbaren Flussregelung absolut miteinander vergleichbar.

Die Erfindung wird anhand von Zeichnungen und eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Vorrichtung mit zehn Festphasenextraktionseinheiten, die je sechs Fraktioniersäulen aufweisen und

Fig. 2 eine schematische Darstellung der Vorrichtung mit zwei Fraktioniersäulen für jede Festphasenextraktionseinheit.

Gemäß Fig. 1 werden auf an sich bekannte Weise mittels eines multiparallelen Probeaufnahmesystemes 5, das beispielsweise als Autosampler ausgebildet sein kann, zehn Proben aufgenommen und den Trennsäulen 6.1 bis 6.10 zugeführt. Über ein Pumpsystem, bestehend aus den Pumpen 1 und 2 wird ein Lösungsmittelgemisch über einen Verteiler auf die hier dargestellten zehn Trennlinien 4.1 bis 4.10 gefördert. Zur Sicherstellung von gleichen Flüssen in allen Trennlinien 4.1 bis 4.10 ist eine Flußregelungseinheit 3 bestehend aus dem Ventil 3.1 und einem Flußmesser 3.2 und einem hier nicht dargestellten entsprechenden Rechner samt Flußregelungsprogramm versehen. Das Lösungsmittelgemisch wird in jeder Trennlinie 4.1 bis 4.10 über das Probenaufgabesystem 5 geführt. Anschließend werden die Proben weiter zu den Trennsäulen 6.1 bis 6.10 zu einem parallelen Multikanaldetektor 7 geführt. Über eine Pumpe 9 wird auf allen Trennlinien 4.1 bis 4.10 Wasser zugeführt, um die Polarität des Gemisches zu erhöhen und somit die Extraktion der Probenkomponenten auf der sich anschließenden Festphasenextraktionseinheit 10 zu ermöglichen. Die Festphasenextraktionseinheit 10 enthält hier pro Trennlinie 4.1 bis 4.10 sechs Fraktioniersäulen. In der Variante gemäß Fig. 2 sind in jeder der Trennlinien 4.1 bis 4.10 zwei Fraktioniersäulen in Kombination mit einem 10-Port-2-Positionsventil vorgesehen. Die Pumpe 12 dient zur Equilibrierung der Festphasenextraktionseinheit 10 zum Reinigen der Proben und schließlich zur Überführung der Proben in den Fraktionssammler 13.

Bezugszeichenliste

- 1 Pumpe
- 2 Pumpe
- 3 Flußregelungseinheit
- 3.1 Ventil
- 3.2 Flußmesser
- 4 Trennlinien (4.1-4.10)
- 5 Probenaufgabesystem
- 6 Trennsäule
- 7 Multidetektionssystem
- 8
- 9 Pumpe
- 10 Festphasenextraktions-
einheit (10.1-10.10)
- 11 Abfallbehälter
- 12 Pumpe
- 13 Fraktionssammler

Schutzansprüche

5 1. Vorrichtung zur parallelen flüssigchromatographischen Trennung von Stoffgemischen unter Druck, bestehend aus

mindestens mehreren flüssigchromatographischen Trennungslinien (4), die nebeneinander verlaufend angeordnet sind, einem multiparallelen Probenaufgabensystem (5), und einem Multidetektionssystem (7), verbunden mit einer multiparallelen Fraktionsausgabeeinheit (13),

dadurch gekennzeichnet,

15 daß die Trennungslinien (4) eine Trennsäule und eine Festphasenextraktionseinheit (10) aufweisen, die mit weiteren Pumpen (9, 12) gekoppelt ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

20 daß die flüssigchromatographischen Trennungslinien (4) Flussregelungseinheiten (3) aufweisen.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,

25 dadurch gekennzeichnet, daß

im Endbereich der Festphasenextraktionseinheit (10) ein mit der Festphasenextraktionseinheit (10), der multiparallelen Fraktionsausgabeeinheit (13) und dem Abfallbereich (11) eine Verbindung herstellbares Mehr-Wege-Ventil angeordnet ist.

30

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Festphasenextraktionseinheiten (10) mindestens
je zwei Fraktioniersäulen aufweisen.

5

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Festphasenextraktionseinheiten (10) je zwischen
10 und 50 Fraktioniersäulen aufweisen.

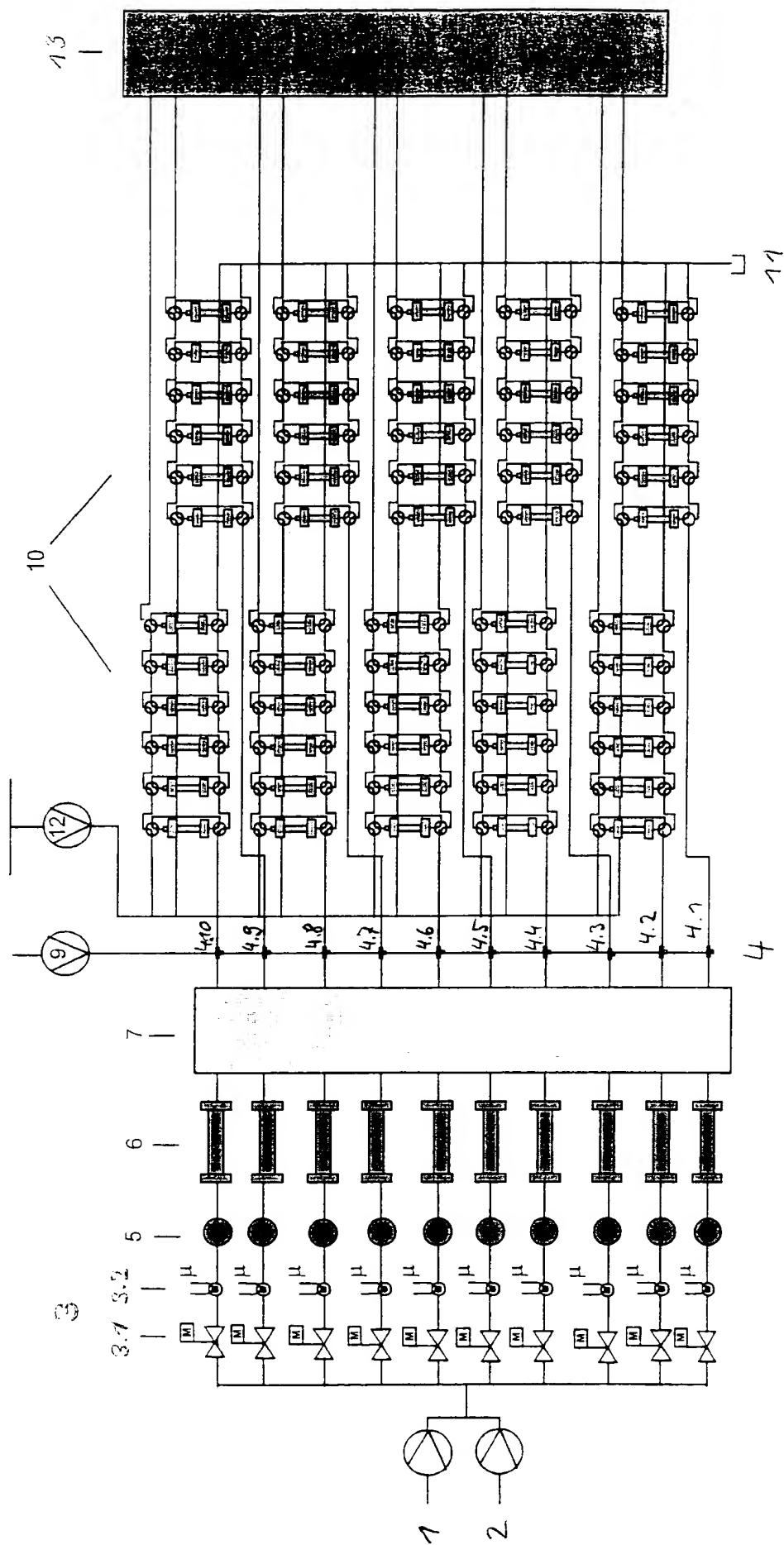


Fig. 2